

## **Bijlage I**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor moxifloxacin, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over DRESS afkomstig uit de literatuur, uit spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen een nauw temporeel verband en een positieve *dechallenge* en gezien een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen moxifloxacin (systemisch gebruik) en DRESS op zijn minst een redelijke mogelijkheid is.

Gezien de beschikbare gegevens over 'fixed drug'-eruptie afkomstig uit de literatuur, uit spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen een nauw temporeel verband, en een positieve *dechallenge* en *rechallenge*, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen moxifloxacin (systemisch gebruik) en 'fixed drug'-eruptie op zijn minst een redelijke mogelijkheid is.

Gezien de beschikbare gegevens over fotosensitiviteitsreacties afkomstig uit de literatuur, uit spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen een nauw temporeel verband, een positieve *dechallenge* en *rechallenge* en gezien een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen moxifloxacin (systemisch gebruik) en fotosensitiviteitsreacties op zijn minst een redelijke mogelijkheid is.

Het PRAC heeft de conclusie getrokken dat de productinformatie van producten die moxifloxacin (systemisch gebruik) bevatten, dienovereenkomstig dient te worden gewijzigd.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC, stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

### **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor moxifloxacin (systemisch gebruik) is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) moxifloxacin (systemisch gebruik) bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) beveelt aan de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.

## **Bijlage II**

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)**

**Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie** (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

### **Samenvatting van de productkenmerken**

- Rubriek 4.4

De waarschuwingen dienen als volgt te worden gewijzigd:

[...]

#### **Ernstige huidreacties**

Er zijn tijdens het gebruik van moxifloxacin gevallen gemeld van ernstige huidreacties waaronder toxische epidermale necrolyse (TEN, ook bekend als het Leyell-syndroom), het Stevens-Johnson-syndroom (SJS), ~~en~~ acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose (AGEP) **en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)**, die levensbedreigend of dodelijk kunnen zijn (zie rubriek 4.8). Op het moment van het voorschrijven moeten de patiënten geïnformeerd worden over de tekenen en symptomen van ernstige huidreacties en moeten ze van nabij opgevolgd worden. Bij het optreden van tekenen en symptomen die deze reacties doen vermoeden, moet moxifloxacin onmiddellijk gestopt worden en moet een andere behandeling overwogen worden. Indien de patiënt een ernstige reactie, zoals SJS, TEN, ~~of~~ **AGEP of DRESS** heeft ontwikkeld tijdens de behandeling met moxifloxacin, mag een behandeling met moxifloxacin op geen enkel moment opnieuw worden opgestart bij deze patiënt.

[...]

#### **Preventie van fotosensitiviteitsreacties**

Van chinolonen is aangetoond dat ze fotosensitiviteitsreacties bij patiënten kunnen veroorzaken. Studies hebben echter aangetoond dat moxifloxacin minder kans geeft op fotosensitiviteit. Niettemin dienen patiënten geadviseerd te worden om blootstelling aan UV-straling of langdurig en/of sterk zonlicht gedurende behandeling met moxifloxacin te vermijden (**zie rubriek 4.8**).

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd in de tabel met bijwerkingen onder de systeem/orgaanklasse 'Huid- en onderhuidaandoeningen' met frequentie 'niet bekend':

**Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4), 'fixed drug'-eruptie, fotosensitiviteitsreacties (zie rubriek 4.4)**

[...]

Er zijn zeer zeldzame gevallen van de volgende bijwerkingen gerapporteerd na behandeling met andere fluorochinolonen, die mogelijk ook zouden kunnen optreden tijdens behandeling met moxifloxacin: verhoogde intracraniale druk (waaronder pseudotumor cerebri), hypernatriëmie, hypercalciëmie, hemolytische anemie, ~~fotosensitiviteitsreacties (zie rubriek 4.4).~~

## **Bijsluiter**

### **Rubriek 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

[...]

#### **Tijdens het gebruik van moxifloxacin**

[...]

- **Ernstige huidreacties**

Er zijn tijdens het gebruik van moxifloxacin gevallen gemeld van ernstige huidreacties, waaronder het Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), ~~en~~ acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose (AGEP) **en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)**.

- In het begin kunnen SJS en TEN op de romp ontstaan als rode vlekken met het uiterlijk van een schietschijf of kringvormige zwellingen vaak met in het midden een blaasje. Er kunnen ook zweertjes ontstaan in de mond, keel, neus, geslachtsorganen en ogen (rode en gezwollen ogen). Deze ernstige huiduitslag wordt vaak voorafgegaan door koorts en/of griepachtige klachten. De huiduitslag kan zich ontwikkelen tot een uitgebreide afschilfering van de huid en levensbedreigende complicaties of overlijden.
- AGEP verschijnt aan het begin van de behandeling als een rode, schilferende, wijdverspreide huiduitslag met onderhuidse zwellingen en blaren, samen met koorts. De uitslag komt het vaakst voor in huidplooien, op de romp en de armen.
- **DRESS verschijnt eerst als griepachtige klachten en uitslag op het gezicht. Vervolgens ontstaan uitgebreide huiduitslag met een hoge lichaamstemperatuur, verhoogde hoeveelheden leverenzymen die in bloedonderzoeken worden gezien, en een toename van een type witte bloedcel (eosinofilie) en vergrote lymfeklieren.**

Als een ernstige huiduitslag of een van deze huidverschijnselen optreedt, stop dan met de inname van moxifloxacin en neem onmiddellijk contact op met uw arts of zoek medische hulp.

[...]

- Door chinolonen kan uw huid gevoeliger worden voor zonlicht of UV-licht. Tijdens de behandeling met [productnaam] moet u langdurige blootstelling aan zonlicht of fel zonlicht voorkomen en mag u geen zonnebank nemen of een andere UV-lamp gebruiken (**zie rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen**).

[...]

### **Rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De **ernstigste bijwerkingen** die zijn waargenomen tijdens behandeling met [productnaam] worden zijn hieronder opgesomd:

Als u vaststelt

[...]

- een rode, schilferende, wijdverspreide huiduitslag met onderhuidse zwellingen en blaren, samen met koorts aan het begin van de behandeling (acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose) (de frequentie van deze bijwerking is 'niet bekend')

- **wijdverspreide huiduitslag, een hoge lichaamstemperatuur, verhoogde hoeveelheden leverenzymen in het bloed, bloedafwijkingen (eosinofilie), vergrote lymfeklieren en betrokkenheid van andere lichaamsorganen (geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen. Deze bijwerking staat ook bekend als DRESS of overgevoeligheidssyndroom voor geneesmiddelen) (de frequentie van deze bijwerking is ‘niet bekend’).**

[...]

Andere bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens behandeling met [productnaam], worden hieronder opgesomd in volgorde van frequentie van optreden:

[...]

**Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**

- **Verhoogde gevoeligheid van de huid voor zonlicht of UV-stralen (zie ook rubriek 2, Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?).**
- **Scherp begrensde, rode plekken op de huid, al dan niet met blaarvorming, die ontstaan binnen een aantal uur na toediening van moxifloxacin. Na genezing houden deze plekken een donkere verkleuring (postinflammatoire residuele hyperpigmentatie). Na een volgende blootstelling aan moxifloxacin treedt deze bijwerking meestal opnieuw op dezelfde plek op de huid of slijmvliezen op.**

[...]

Verder zijn heel zelden bij gebruik van andere chinolonen de volgende bijwerkingen gemeld, die mogelijk ook kunnen optreden bij gebruik van [productnaam]: verhoogde druk in de schedel (symptomen zijn onder meer hoofdpijn, visuele problemen zoals wazig zicht, “blinde” vlekken, dubbel zicht, gezichtsverlies), verhoogde natrium- of calciumspiegel in het bloed, een speciale vorm van afname van aantal rode bloedcellen (hemolytische anemie), ~~verhoogde gevoeligheid van de huid voor zonlicht of UV-stralen.~~

### **Bijlage III**

#### **Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

## Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Januari 2024, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	10 maart 2024
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	9 mei 2024